

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : C07D 209/16, A61K 31/40, C07D 401/12		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/01334
			(43) Date de publication internationale: 12 janvier 1995 (12.01.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00788		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 29 juin 1994 (29.06.94)			
(30) Données relatives à la priorité: 93/07982 30 juin 1993 (30.06.93) FR		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR).			
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HALAZY, Serge [FR/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). PEREZ, Michel [FR/FR]; 2, rue Ernest-Barthe, F-81100 Castres (FR). BRILEY, Michel [FR/FR]; "Baradou", F-81650 Gaillac (FR).			
(74) Mandataire: WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			
(54) Title: ARYLAMINE-DERIVED INDOLE COMPOUNDS AS SELECTIVE 5HT <sub>1D</sub> AND 5HT <sub>1B</sub> RECEPTOR LIGANDS			
(54) Titre: COMPOSES INDOLIQUES DERIVES D'ARYLAMINES COMME LIGANDS SELECTIFS DES RECEPTEURS 5HT <sub>1D</sub> ET 5HT <sub>1B</sub>			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			
<p style="text-align: center;">(a)</p>			
<p style="text-align: center;">(b)</p>			
(57) Abstract			
<p>Novel arylamine-derived indole compounds, methods for preparing same, and therapeutic uses thereof. The compounds have general formula (I), wherein R<sub>1</sub> is, in particular, an arylamine radical of formulae (a), (b), wherein R<sub>1</sub> is, in particular, a hydrogen atom, a straight or branched alkyl radical or a phenyl or benzyl radical; V is a hydrogen atom or a straight or branched alkyl radical; Z is C=O, SO<sub>2</sub>, or (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> wherein n is from 1 to 5; and R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub>, which are the same or different, are, in particular, a hydrogen atom or a straight or branched alkyl radical.</p>			

(57) Abrégé

La présente invention se rapporte à de nouveaux composés indoliques dérivés d'arylamines, à des procédés pour leur préparation et à leurs utilisations thérapeutiques. Ces composés répondent à la formule générale (I), dans laquelle R<sub>1</sub> représente notamment un radical arylamine de formules (a), (b), dans lesquelles R' représente notamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire, un radical phényle ou benzyle, V représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire, Z représente C=O, SO<sub>2</sub>, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> dans lequel n est compris entre 1 et 5, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent indépendamment les uns des autres, notamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**COMPOSES INDOLIQUES DERIVES D'ARYLAMINES COMME LIGANDS SELECTIFS  
DES RECEPTEURS 5HT<sub>1D</sub> ET 5HT<sub>1B</sub>**

La présente invention se rapporte à de nouveaux composés indoliques dérivés d'arylamines, à des procédés pour leur préparation et à leurs utilisations thérapeutiques.

Au cours des vingt dernières années, des progrès considérables ont été accomplis dans la compréhension de la biochimie et de la physiologie de la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) tant au niveau du système nerveux central qu'au niveau cardiovasculaire. C'est ainsi qu'il a été démontré que la sérotonine pouvait jouer un rôle dans certaines maladies telles que la dépression, la douleur, les désordres convulsifs obsessionnels, l'obésité, la schizophrénie, l'anxiété, certains dysfonctionnements sexuels, la migraine et autres désordres vasopastiques. La découverte des différentes sous-classes des récepteurs de la sérotonine a stimulé la recherche de ligands sélectifs (cf. R.A. Glennon, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **14**, 35-47, 1990; A.W. Schmidt, S.J. Peroutka, *FASEB J.* **3**, 2242-2249, 1989) afin de mieux cerner la signification pharmacologique de chacun de ces sous-types de récepteurs, et de pouvoir identifier de nouveaux agents thérapeutiques sélectifs, non toxiques et dénués d'effets secondaires indésirables (S. Langer, N. Brunello, G. Racagni, J. Mendlewicz, "Serotonin receptors subtypes : pharmacological significance and clinical implications" Karger ed. (1992); B.E. Leonard, *Int. Clin. Psychopharmacology*, **7**, 13-21 (1992); D.G. Grahame-Smith, *Int. Clin. Psychopharmacology*, **6**, suppl. 4, 6-13 (1992).

Les composés selon la présente invention sont des ligands puissants et sélectifs des récepteurs de la 5-)hydroxytryptamine et plus particulièrement du récepteur récemment décrit comme récepteur 5HT<sub>1B</sub> et/ou 5HT<sub>1D</sub>. Les médicaments selon la présente invention trouvent leur emploi dans le traitement tant curatif que préventif des maladies liées au dysfonctionnement des récepteurs 5HT<sub>1</sub> (incluant les récepteurs 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>1E</sub> et 5HT<sub>1F</sub>), à leur dérégulation ou à des modifications du ligand endogène (généralement la sérotonine).

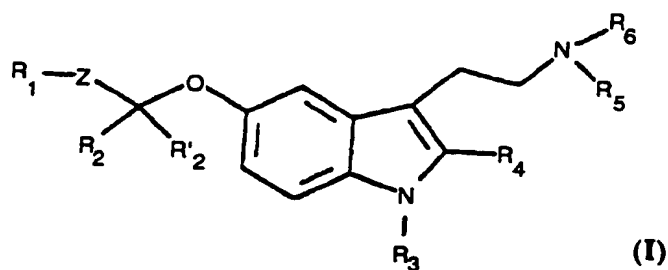
La demande de brevet d'invention FR-A-2 671 971 décrit une classe de dérivés 5-O-carboxyméthylés de la tryptamine qui sont doués d'une bonne affinité pour les récepteurs 5HT<sub>1D</sub> et peuvent en conséquence agir comme agents thérapeutiques pour le traitement de la migraine.

Néanmoins, l'application FR 2 671 971, en aucun cas, ne décrit ni ne suggère les dérivés d'arylamines décrits dans la présente invention.

La présente invention concerne des composés de formule I :

5

10



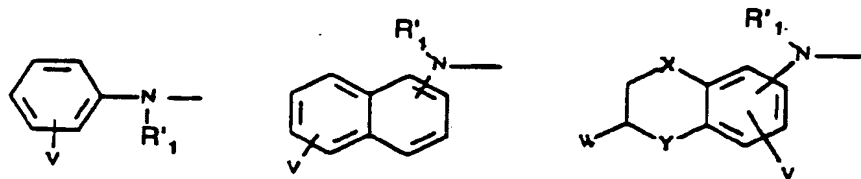
leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule I :

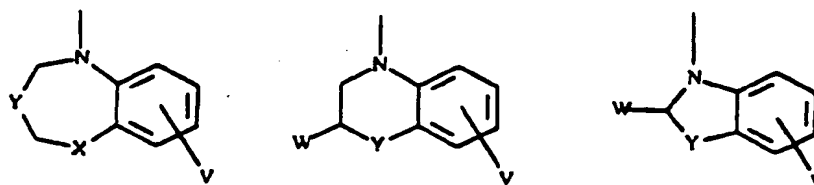
15

R<sub>1</sub> représente un radical arylamine de formule :

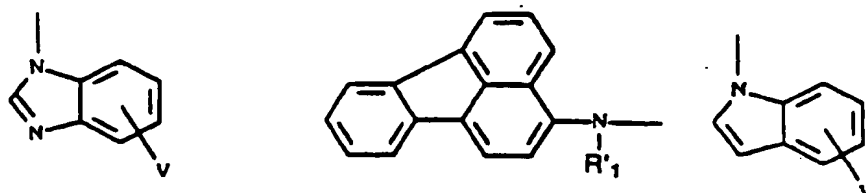
20



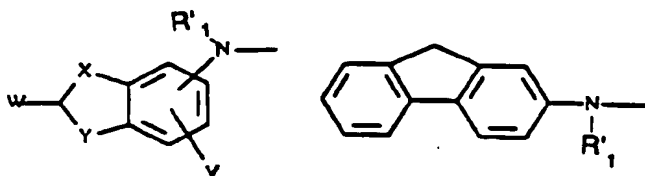
25



30



35



dans lesquelles :

- R'<sub>1</sub>** représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire, un radical phényle ou benzyle, ou un radical acyle (**COR<sup>n</sup><sub>1</sub>**) dans lequel **R<sup>n</sup><sub>1</sub>** est un radical alkyl ramifié ou linéaire, un radical phényle ou benzyle.
- V** représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, pouvant être en diverses positions sur le noyau aromatique auquel ils sont attachés tel qu'un hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire (éventuellement substitué par OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>n</sup><sub>1</sub>, SR<sup>n</sup><sub>1</sub>, OR<sup>n</sup><sub>1</sub>, COR<sup>n</sup><sub>1</sub>, NHCOR<sup>n</sup><sub>1</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>n</sup><sub>1</sub>, un radical phényle (pouvant lui-même être diversement substitué), benzyle, cycloalkyle, un halogène (F, Cl, Br ou I), un nitrile (CN), un nitro (NO<sub>2</sub>), un hydroxyle (OH), un éther (OR<sup>n</sup><sub>1</sub>), un acyle (COR<sup>n</sup><sub>1</sub>), un thioalkyle (SR<sup>n</sup><sub>1</sub>), une amine (NH<sub>2</sub> ou NHR<sup>n</sup><sub>1</sub>), une amide (NHCOR<sup>n</sup><sub>1</sub>), une sulfonamide (NHSO<sub>2</sub>R<sup>n</sup><sub>1</sub>) ou un hétérocycle tel qu'un imidazole, triazole, thiazole, pyrrole, furanne ou thiophène. **R<sup>n</sup><sub>1</sub>** représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical phényle (pouvant lui-même être diversement substitué), benzyle ou cycloalkyle.
- X** et **Y** représentent indépendamment un groupement méthylène (CH<sub>2</sub>), un résidu aminé (NR<sup>n</sup><sub>1</sub>), un oxygène (O) ou un soufre (S).
- W** représente un radical alkyle ramifié ou linéaire éventuellement substitué par un groupement alcool, alcoxy, thiol, alkylthio ou amine, un radical phényle, benzyle ou cycloalkyle.
- Z** représente C=O, SO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CO (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> ou SO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, dans lesquels n est un nombre entier compris entre 1 et 5.
- R<sub>2</sub>** représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical phényle, benzyle, cycloalkyle, pyrrole, furanne, pyridinyle, thiophényle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkylthio.
- R'<sub>2</sub>** représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical phényle.
- R<sub>3</sub>** représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical benzyle ou phénéthyle.
- R<sub>4</sub>** représente un atome d'hydrogène, de chlore, de fluor ou de brome ou

un radical alkyle linéaire ou ramifié.

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical benzyle ou phénéthyle.

R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical acyle (COR<sub>7</sub>), acyloxy (CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>) ou acylamino (CONHR<sub>7</sub>) dans lesquels R<sub>7</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, ou un radical phényle diversement substitué.

Leurs sels, solvats et bioprécurseurs acceptables pour usage thérapeutique.

10 Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyles, alcoxy ou alkylthio contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les portions cycloalkyle contiennent 3 à 7 atomes de carbone et les portions polycycloalkyle contiennent 7 à 12 atomes de carbone. Dans la formule I, 15 les atomes d'halogène sont préférentiellement les atomes de chlore, de fluor et de brome.

Les composés de formule I contenant 1 ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Les racémiques et les énantiomères purs de ces composés font également partie de cette 20 invention.

L'invention comprend également les sels, solvats (par exemple hydrates) et bioprécurseurs de ces composés acceptables pour l'usage thérapeutique.

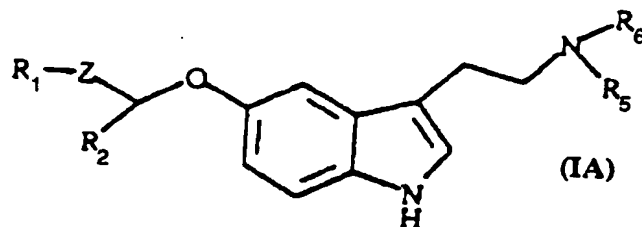
Parmi les sels acceptables pour l'usage thérapeutique des indoles de 25 formule générale I, on citera des sels formés par addition avec des acides organiques ou minéraux et par exemple les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les fumarates et les maléates. D'autres sels peuvent être utiles dans la préparation des composés de formule I, par exemple les adduits avec le sulfate de créatinine.

30 L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des composés de formule I, mais qui, administrés à un animal ou à un être humain, sont convertis dans l'organisme en un composé de formule I.

Une classe appréciée de composés selon l'invention consiste en 35 ceux qui répondent à la formule générale Ia :

5

5

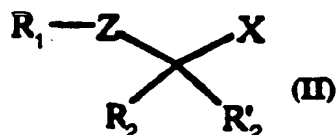


10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme précédemment dans la formule I et leurs sels, solvats (par exemple hydrates) et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.

L'invention comprend également la préparation par les procédés généraux décrits ci-après des composés de formule générale I et de leurs sels, solvats (par exemple hydrates) ou bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.

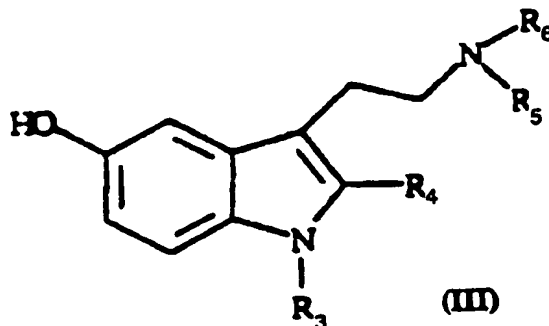
15 D'une manière générale, les composés de formule générale I sont préparés par condensation d'un dérivé de formule générale II :

20



25 dans laquelle  $R_1$ ,  $Z$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$  sont définis comme dans la formule I et  $X$  est défini comme un groupe partant tel qu'un halogène (de préférence un atome de brome, d'iode ou de chlore), un mésylate, un tosylate ou triflate avec un dérivé de la sérotonine de formule générale III :

30



35

dans laquelle les résidus  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme décrits précédemment dans la formule I si ce n'est que  $R_6$  ne peut être un hydrogène. La préparation des dérivés de formule I dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène est effectuée par hydrolyse d'un dérivé de formule I dans lequel  $R_6$  est un groupe COR ou  $CO_2R_7$ , de préférence  $CO_2R_7$  dans lequel  $R_7$  est préférentiellement un résidu  $t$ butyle ou benzyle. La transformation des composés de formule I dans lesquels  $R_6$  est un groupe  $CO_2tBu$  (BOC) en composés de formule I dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène est préférentiellement effectuée à l'aide d'un acide (tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide trifluoroacétique) dans un solvant organique tel que l'éther, le tétrahydrofurane, le toluène, le dichlorométhane ou le chloroforme à une température comprise entre  $-15^\circ C$  et  $40^\circ C$ .

La transformation des composés de formule I dans lesquels  $R_6$  est un groupe  $CO_2CH_2C_6H_5$  (communément appelé Z) en composés de formule I dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène est préférentiellement effectuée par hydrogénation catalytique en utilisant préférentiellement du palladium sur charbon comme catalyseur, sous pression atmosphérique d'hydrogène, dans un solvant tel que THF, l'éthanol, l'isopropanol pouvant contenir jusqu'à 10% d'acide acétique ou citrique, à une température comprise entre  $0^\circ$  et  $40^\circ C$ .

La préparation des dérivés de formule I par condensation des dérivés de formule II avec les dérivés de formule III peut être réalisée, d'une manière générale, en présence d'une base organique ( $NaH$ ,  $KH$ ,  $Et_3N$ ,  $DBU$ ,  $DBN$ ,  $TMP$ ,  $DIPEA$ ,  $tBuOK$ ) ou inorganique ( $K_2CO_3$ ,  $KHCO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $KOH$ ,  $NaOH$ ,  $CaCO_3$ ...) dans un solvant anhydre tel que le THF, la DMF, le DMSO, l'acétone, la diéthylcétone, la méthyléthylcétone, l'acétonitrile ou la DME à une température comprise entre  $20^\circ$  et  $140^\circ C$ , en présence ou non d'un sel comme catalyseur et qui peut être  $KI$ ,  $Bu_4NI$ ,  $LiI$ ,  $AgBF_4$ ,  $AgClO_4$ ,  $Ag_2CO_3$ ,  $KF$ ,  $Bu_4NF$  ou  $CsF$ . Le choix des conditions expérimentales pour réaliser la condensation entre les dérivés de formule II et III pour obtenir les dérivés de formule I est bien évidemment dépendant de la nature des substituants dans les réactifs II et III et plus particulièrement de la nature des groupements Z,  $R_2$  et  $R'_2$ . A titre d'exemple, lorsque Z est une fonction carbonyle (CO),  $R_2$  est un atome d'hydrogène et X un halogène, la

condensation entre II et III pour donner I est effectuée préférentiellement à 80°C, dans la méthyléthylcétone, en présence d'un excès de  $K_2CO_3$  et d'une quantité catalytique de KI. Lorsque Z est un groupe carbonyle et que  $R_2$  et  $R'_2$  sont tous deux différents d'un hydrogène, la

5 méthode préférée consiste à faire réagir un dérivé de formule III avec ce dérivé de formule II, en présence d'un sel d'argent tel que le tétrafluoroborate d'argent et d'une base inorganique telle que  $K_2CO_3$ . Lorsque le groupe Z est défini comme  $(CH_2)_n$  la condensation entre les

10 dérivés II et III est effectuée dans un solvant tel que la DMF ou le DMSO, en présence d'une base telle que la DBU ou la DIPEA, à 100°C en présence de KI ou de  $Bu_4NI$  en quantité catalytique. Une méthode alternative et particulièrement appréciée consiste à condenser les dérivés II et III, en condition neutre, dans la DMF, en présence d'un large excès d'un fluorure tel que KF, CsF ou  $Bu_4NF$ .

15 Les composés de formule générale II dans laquelle les substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$  et X sont définis comme précédemment sont préparés par des méthodes qui diffèrent en fonction de la nature du résidu Z. C'est ainsi que les dérivés de formule II dans lesquels Z est un groupe carbonyle faisant partie d'une fonction amide sont obtenus par réaction des arylamines de

20 formule générale IV.

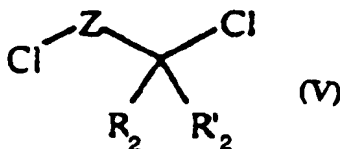


(IV)

25

dans laquelle le résidu  $R_1$  est défini comme dans la formule I, avec un dérivé de formule V

30

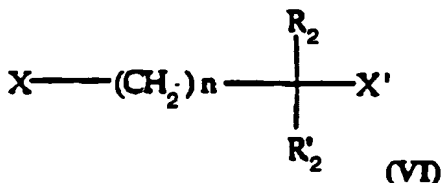


dans laquelle  $R_2$  et  $R'_2$  sont définis comme dans la formule I et Z représente C=O. Cette réaction qui permet de préparer les dérivés de

35 formule II dans lesquels  $Z=CO$  et  $X=Cl$  à partir des arylamines IV et des

chlorures d'acide V est une réaction bien connue de formation d'amide à partir d'une amine et d'un chlorure d'acide et peut être réalisée dans un solvant tel que le dichlorométhane, le THF, le chloroforme, l'acétone, la méthyléthylcétone, la DME ou l'acétonitrile, à une température comprise  
 5 entre -20° et 80°C, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (DBU, Et<sub>3</sub>N, DIPEA) ou des bases inorganiques telles que des carbonates (KHCO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CaCO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) la soude ou encore la potasse.

Les dérivés de formule II dans lesquels Z représente un groupe  
 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - sont généralement préparés par condensation d'une arylamine  
 10 de formule IV avec un dérivé de formule VI



dans laquelle X représente un groupe partant tel qu'un chlore, un brome, un iode, un groupe mésylate, tosylate, triflate, R<sub>2</sub> et R'<sub>2</sub> sont définis comme dans la formule I et X' peut être soit identique à X, soit représente un  
 20 groupe OR' dans lequel R' est défini comme un groupe protecteur d'un alcool tel qu'un éther silylé (SiMe<sub>3</sub>, Si<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>, SiC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Me<sub>2</sub>), un tétrahydropyrane ou encore un benzyle ou un trityle. Il est bien entendu que, dans le cas où X' est différent de X, la condensation entre l'arylamine de formule IV et l'intermédiaire VI est suivi de l'hydrolyse du groupe  
 25 protecteur OR' pour donner un dérivé alcoolique intermédiaire qui est transformé en groupe partant, ce qui conduit aux composés II dans lesquels R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub> et X sont définis comme précédemment. Dans la procédure mentionnée ci-dessus, l'hydrolyse de la fonction OR' en alcool est réalisée par les méthodes décrites et appropriées en fonction de la  
 30 nature de R' (se référer à l'ouvrage de T.W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, 1981) et la transformation de l'alcool ainsi obtenu en groupe partant (de façon à obtenir les composés II) est réalisée par les techniques et méthodes bien connues pour ce type de transformation, telles que l'utilisation de SOCl<sub>2</sub> ou POCl<sub>3</sub> dans le  
 35 dichlorométhane pour la formation de dérivés de formule II dans lesquels X=Cl, l'utilisation de PBr<sub>3</sub> ou Br<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub> pour la formation de dérivés de

formule II dans lesquels  $X=Br$ , l'utilisation de  $PI_3$  ou  $P_2I_4$  pour la formation de dérivés de formule II dans lesquels  $X=I$ , l'utilisation du chlorure de tosylo pour la formation de dérivés de formule II dans lesquels  $X=OTos$ , l'utilisation du chlorure de mésyle pour la formation de dérivés de formule II dans lesquels  $X=OMes$  et enfin l'utilisation d'anhydride triflique pour la formation de dérivés de formule II dans lesquels  $X=OTf$ .

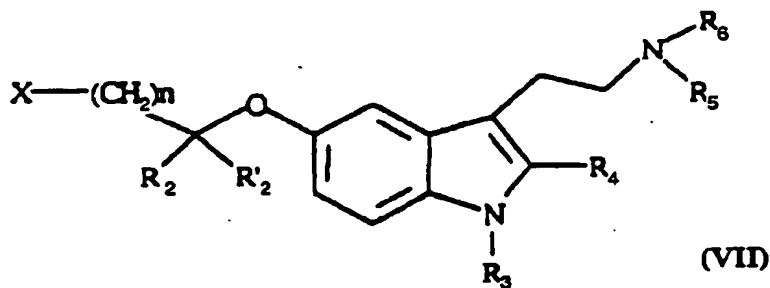
Les dérivés de formule II dans lesquels  $Z=SO_2$  sont généralement préparés par réaction des dérivés d'arylamines de formule générale IV dans laquelle le groupe  $R_1$  est défini comme dans la formule générale I avec un dérivé de formule V dans laquelle  $R_2$  et  $R'_2$  sont définis comme dans la formule I et  $Z$  représente  $SO_2$ .

Les composés de formule générale I dans lesquels  $Z=(CH_2)_n$  peuvent également être préparés par un autre procédé qui consiste à traiter une arylamine de formule générale IV :

$R_1-H$

(IV)

dans laquelle  $R_1$  est défini comme dans la formule générale I, avec un dérivé de la sérotonine de formule générale VII :



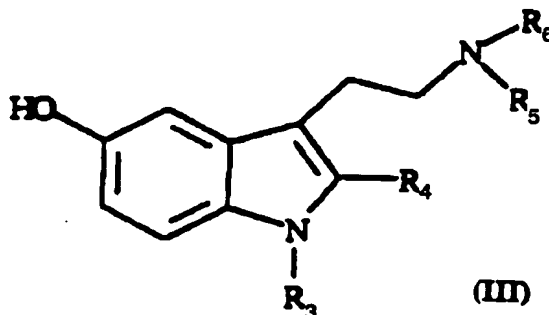
dans laquelle les résidus  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme décrit précédemment dans la formule, si ce n'est que  $R_6$  ne peut être un hydrogène et  $X$  est défini comme un groupe partant tel qu'un halogène (de préférence un atome de brome, d'iode ou de chlore), un mésylate, un tosylate ou un triflate ou le précurseur d'un groupe partant tel qu'un

radical hydroxyle.

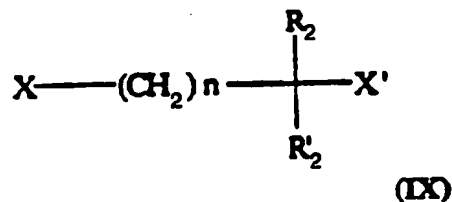
La préparation des dérivés de formule I dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène par le procédé général (B) (condensation des intermédiaires IV et VII est effectuée par hydrolyse d'un dérivé de formule I dans lequel  $R_6$  est un groupe protecteur d'amine comme décrit précédemment.

La préparation des dérivés de formule I dans lesquels Z représente un résidu par ce procédé est réalisée par condensation entre un dérivé d'arylamine de formule IV dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment et un intermédiaire de formule générale VII dans lequel X est un groupe partant tel qu'un halogène (préférentiellement un atome de brome, de chlore ou d'iode), un mésylate, un tosylate ou un triflate, Z représente  $-(CH_2)_n-$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme dans la formule I. Cette réaction peut être effectuée en présence d'une base organique (NaH,  $t$ BuOK, DBU, DIPEA) ou inorganique (KOH,  $K_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ) dans un solvant anhydre tel que le THF, la DMF, le DMSO, l'acétonitrile ou la méthyléthylcétone à une température comprise entre 20 et 100°C.

Les intermédiaires de formule VII peuvent être préparés par condensation d'un dérivé de la sérotonine de formule III :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme dans la formule I si ce n'est que  $R_6$  doit être différent d'un hydrogène avec un dérivé de formule IX :



dans laquelle X' et X" peuvent être des halogènes (chlore, brome ou iode) simultanément si R<sub>2</sub> et R'<sub>2</sub> sont des hydrogènes, X" peut être un groupe OR où R est un groupement protecteur classique tel qu'un groupement silylé (triméthylsilylé, triéthylsilylé, <sup>t</sup>butyldiméthylsilylé), benzyle, 5 tétrahydropyranyl ou trityl et X' représente un groupe partant tel qu'un halogène (de préférence un chlore, un iode ou un brome), un OMes, un OTos ou un OTf.

Cette réaction de condensation entre les intermédiaires VIII et IX tels que décrits précédemment est effectuée en milieu basique (en 10 présence d'une base telle que NaH, KH, <sup>t</sup>BuOK, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DIPEA, DBU) dans un solvant anhydre tel que le DMSO, la DMF, le THF, l'acétonitrile, la méthyléthylcétone ou la DME à une température comprise entre 0°C et 100°C.

Dans le cas particulier des dérivés de formule I dans lesquels R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, 15 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> sont décrits comme précédemment mais où Z représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- et R<sub>6</sub> est différent de COR, une méthode de synthèse préférée consiste à réduire les dérivés correspondants de formule I dans lesquels Z représente CO par un agent de réduction qui permet de transformer une amide en amine tel que le borane (BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S) ou LiAlH<sub>4</sub> en utilisant les méthodes et 20 techniques bien connues pour ce type de réduction.

Il faut également considérer comme partie de cette invention la possibilité de transformer des dérivés de formule I initialement préparés comme décrit précédemment en nouveaux dérivés de formule I, par les techniques et méthodes bien connues de l'homme du métier. C'est ainsi, et 25 à titre d'exemple, que les dérivés de formule I dans lesquels R<sub>3</sub> représente un hydrogène peuvent être élaborés en dérivés de formule I dans lesquels R<sub>3</sub> représente un résidu alkyle, benzyle ou acyle par réaction respectivement avec un halogénure d'alkyle, de benzyle ou un chlorure d'acide ou anhydride d'acide, en milieu basique par les méthodes et 30 techniques bien connues pour ce type de réaction et qui, à titre d'exemple, sont décrites dans "The Chemistry of Indoles" édité par R.S. Sundberg volume 18 de "Organic Chemistry, A Series of Monograph", Academic Press, NY, 1970.

On comprendra que dans certaines des transformations ci-dessus, il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels de la molécule en question afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective Groups in Organic Synthesis" ed. J.F. Mc Owie, Plenum Press, 1973, et dans T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981. Les groupes protecteurs peuvent être enlevés lors de toute étape ultérieure appropriée, en utilisant les méthodes et techniques également décrites dans les références citées précédemment. C'est ainsi que dans certains cas particuliers il peut être nécessaire de protéger l'azote indolique lors de la préparation de composés de formule I dans lesquels R<sub>3</sub> représente un hydrogène.

Lorsqu'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple à l'état de sel formé par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale I par un acide approprié de préférence en quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.

Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

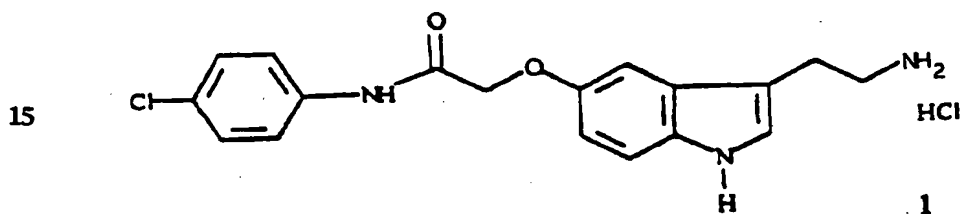
Lorsque les nouveaux composés de formule générale I possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule I possédant au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés en leurs énantiomères par les techniques habituelles telles que la formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel que l'acide (-) di-p-toluoyl-1-tartrique, l'acide (+) di-p-toluoyl-1-tartrique, l'acide (+) camphor sulfonique, l'acide (-) camphor sulfonique, l'acide (+) phénylpropionique, l'acide (-) phénylpropionique, suivie par cristallisation fractionnée et régénération de la base libre. Les composés de formule I dans lesquels R<sub>6</sub> est un hydrogène comprenant au moins un centre asymétrique peuvent également être résolus par formation d'amides diastéréomériques qui sont séparées par

chromatographie et hydrolysés pour libérer l'auxiliaire chiral.

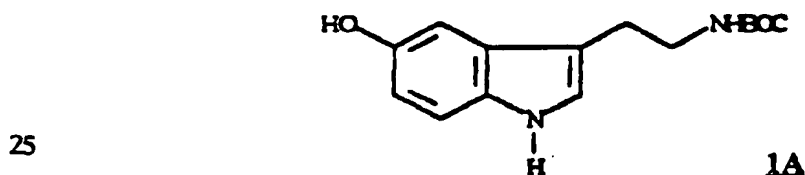
D'une façon générale, les composés de formule I peuvent être purifiés par les méthodes habituelles par exemple par cristallisation (en particulier lorsque les composés de formule I sont isolés sous forme de sel), chromatographie ou extraction.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

Exemple 1 - Chlorhydrate du 4-chloro N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline :



1A - tertbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine:

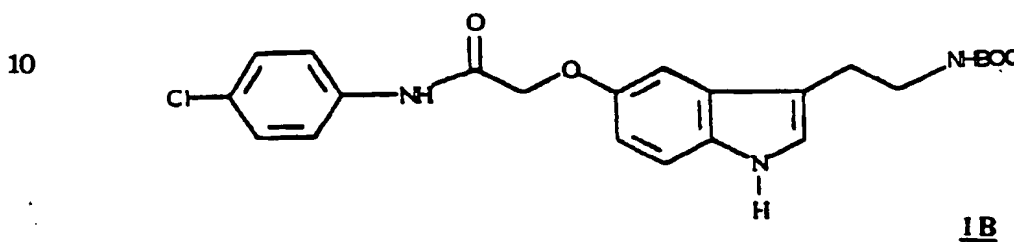


Le sel créatine sulfate monohydrate de la sérotonine (20 g, 49,3 mmol) est traité par le di-tert-butyle dicarbonate (16,1 g, 74 mmol) dans l'eau (360 ml) en présence de soude 2N (72 ml) à température ambiante. Après 1 heure la réaction est diluée par de l'acétate d'éthyle (600 ml) et agitée pendant 10 minutes. Les 2 phases obtenues sont séparées par décantation; la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol (20:1; v/v). Le composé pur est isolé sous forme de sirop marron (11,1 g; 81%).

Analyse élémentaire ( $C_{15}H_{20}N_2O_3$ ), % calculés : C 65,20; H 7,30; N 10,14; % trouvés : C 64,15; H 7,47; N 9,77.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton,  $\text{CDCl}_3$  (ppm) : 1,44 s, 9H (tBu); 2,86 t, 2H ( $\text{CH}_2$ ); 3,45 m, 2H ( $\text{CH}_2$ ); 4,68 s, 1H (NH); 5,59 s, 1H (O-H); 6,77-7,26 m, 4H (Ar); 7,99 s, 1H (NH).

5 1B - 4-chloro N-(terbutylcarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline :



Le 4-chloroaniline (500 mg; 3,92 mmol) en solution dans la méthyléthylcétone (15ml) en présence de carbonate de calcium (1,17 g; 11,75 mmol) à 0°C est traité, goutte à goutte, par le chlorure de chloroacétyle (0,37 ml; 4,7 mmol). Après 2 heures d'agitation à 0°C, le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle puis filtré sur célite. La célite est lavée alternativement à la soude (2N) et à l'acétate d'éthyle. Les phases sont décantées; la phase organique est lavée à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium et enfin séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop brut obtenu est remis en solution dans la méthyléthylcétone (8 ml) en présence du produit 1A (433 mg; 1,57 mmol), de carbonate de potassium (525 mg; 3,93 mmol) et d'iodure de potassium (26 mg; 0,16 mmol). Le mélange est porté au reflux pendant 7 heures puis laissé une nuit à température ambiante. Le milieu est alors dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à la soude (2N), à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (20:1; v/v). Le composé pur est isolé (488 mg; 70 %) sous forme de sirop incolore.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton,  $\text{CDCl}_3$  (ppm) : 1,44 s, 9H (tBu); 2,91 t, 2H ( $\text{CH}_2$ ); 3,43 m, 2H ( $\text{CH}_2$ ); 4,65 s, 3H ( $\text{COCH}_2\text{O}+\text{NH}$ ); 6,92 dd, 1H (Ar); 7,06-7,61 m, 7H (Ar); 8,16 s, 1H (NH), 8,46 s, 1H (NH).

1 - Chlorhydrate du 4-chloro N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline:

Le composé **1B** (200 mg; 0,45 mmol) en solution dans le toluène (10 ml) est traité par l'acide trifluoroactique (1,2 ml). Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le mélange est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à la soude (2N), à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée.

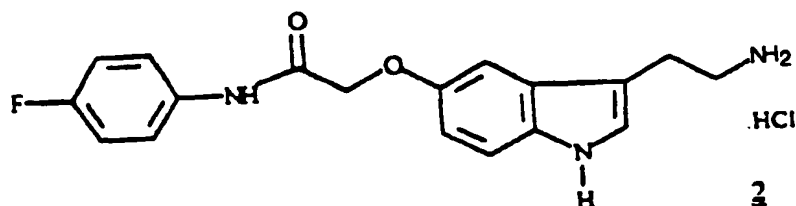
Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:9:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de solide beige (116 mg; 75%). Le composé obtenu est dilué dans le dichlorométhane et le chlorhydrate est formé par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans l'éther.

Analyse élémentaire ( $C_{18}H_{18}N_3O_2Cl_2$ ); % calculés : C 56,85; H 5,04; N 10,25; % trouvés : C 56,86; H 5,08; N 10,61.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton. DMSO- $d_6$ (ppm) : 2,98 s, 4H ( $CH_2$ ); 4,72 s, 2H ( $COCH_2O$ ); 6,90 dd, 1H (Ar); 7,20-7,77 m, 7H (Ar); 8,01 s, 3H ( $NH_3^+$ ); 10,41 s, 1H (NH); 10,89 s, 1H (NH).

Point de fusion : 240°C.

Exemple 2 - Chlorhydrate du 4-fluoro N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline :



Le composé 2 est obtenu à partir de la 4-fluoroaniline (0,426 ml; 4,5 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,430 ml; 5,4 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (497 mg; 1,8 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1.

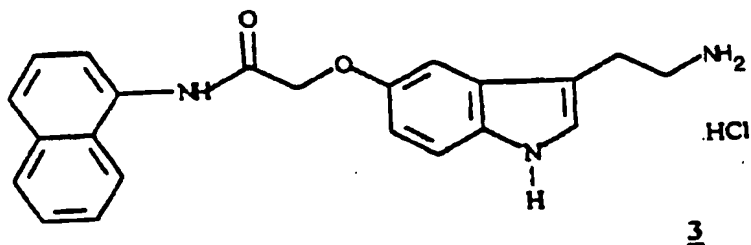
5 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:16,5:1,5; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de poudre blanche (400 mg; 68%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 2.

10 Analyse élémentaire ( $C_{18}H_{19}N_3O_2Cl$ ), % calculés : C 59,42; H 5,26; N 11,55; % trouvés : C 59,91; H 5,31; N 11,42.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $D_6$ (ppm) :  
2,98 m, 4H ( $CH_2$ ); 4,70 s; 2H ( $COCH_2O$ ); 6,86 dd, 1H (Ar); 7,12-7,75 m, 7H (Ar);  
15 10,28 s, 1H (NH); 10,87 s, 1H (NH).

Point de fusion : 230°C.

Exemple 3 - Chlorhydrate de la N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) 1-naphtylamine



30 Le composé 3 est obtenu à partir de la 1-(naphtylamine) (0,338 ml; 1,8 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,172 ml; 2,16 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (198 mg; 0,72 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1.

35 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:19:1; v/v). Le produit est obtenu sous forme de sirop légèrement jaune (137 mg; 53%) qui conduit, après

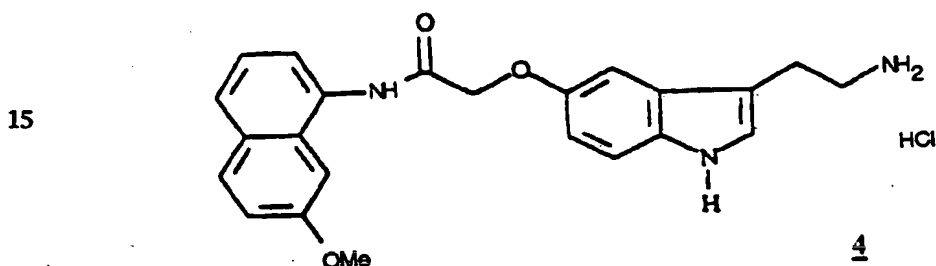
traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 3.

Analyse élémentaire ( $C_{22}H_{22}N_3O_2Cl$ ), % calculés : C 66,75; H 5,60; N 10,61; % trouvés : C 67,10; H 5,61; N 10,46.

- 5 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) :  
3,02 s, 4H ( $CH_2$ ); 4,87 s, 2H ( $COCH_2O$ ); 6,96 dd, 1H (Ar); 7,24-8,01 m, 13 H (Ar +  $NH_3^+$ ); 10,21 s, 1H (NH); 10,91 s, 1H (NH).

Point de fusion : 228°C.

- 10 Exemple 4 - Chlorhydrate de la 7-méthoxy N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) 1-naphtylamine :



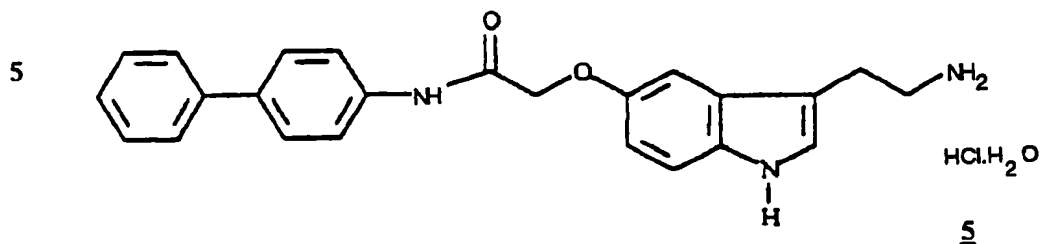
- 25 Le composé 4 est obtenu à partir de la 7-méthoxy 1-naphtylamine (500 mg; 2,88 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,276 ml; 3,46 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (318 mg; 1,15 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de poudre beige (304 mg; 58%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 4.

Analyse élémentaire ( $C_{23}H_{24}N_3O_3Cl$ ), % calculés : C 64,86, H 5,68; N 9,87; % trouvés : C 64,72; H 5,78; N 9,73.

- 35 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) :  
2,91 m, 4H ( $CH_2$ ); 3,64 s, 3H (OMe); 4,87 s, 2H ( $COCH_2O$ ); 6,95 dd, 1H (Ar); 7,14-7,88 m, 9H (Ar); 10,09 s, 1H (NH); 10,84 s, 1H (NH).

Point de fusion : 160°C (décomposition).

**Exemple 5 - Chlorhydrate du 4-amino [N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] biphenyle :**



10

Le composé 5 est obtenu à partir du 4-aminobiphényle (3 g; 17,7 mmol), de chlorure de chloroacétyle (1,7 ml; 21,2 mmol) et du tertbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (1,9 g; 7,08 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:9:1; v/v). Le produit est obtenu sous forme de poudre blanche (1,14 g; 42 %) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate monohydrate du composé 5.

20

Analyse élémentaire (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl), % calculés : C 65,50; H 5,95; N 9,54; % trouvés : C 66,97; H 5,95; N 9,45.

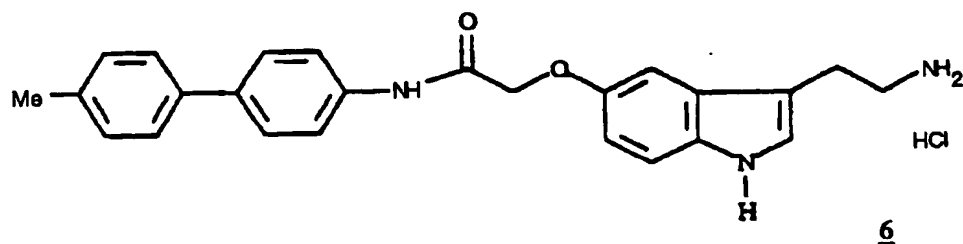
Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton. DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 3,01 s, 4H (CH<sub>2</sub>); 4,75 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O); 6,90 dd, 1H (Ar); 6,92-7,84 m, 12H (Ar); 8,09 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 10,38 s, 1H (NH); 10,91 s, 1H (NH).

25

Point de fusion : 173°C.

**Exemple 6 - Chlorhydrate du 4-amino [N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] 4'-méthyle biphenyle :**

30



35

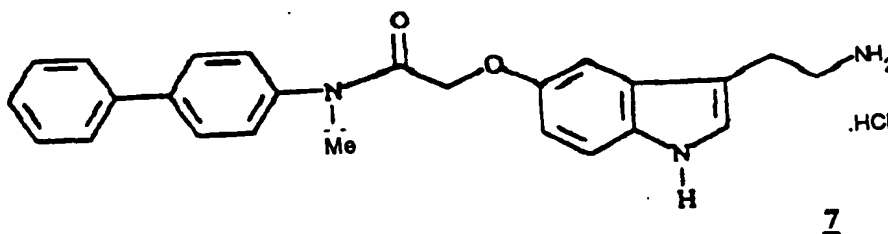
Le composé 6 est obtenu à partir du 4-amino 4'-méthylbiphényle (réf. Byron, D.J. J.Chem. Soc. (C), 840-845 (1966)) (500 mg; 2,73 ml), de chlorure de chloroacétyle (0,261 ml, 3,27 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (361 mg; 1,31 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de poudre blanche (340 mg; 65%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther au chlorhydrate du composé 6.

Analyse élémentaire ( $C_{25}H_{26}N_3O_2Cl$ ), % calculés : C 68,88; H 6,01; N 9,64; % trouvés : C 69,93; H 6,16; N 9,76

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) : 2,33 s, 3H (Me); 2,96 m, 4 H ( $CH_2$ ); 4,73 s, 2H ( $COCH_2O$ ); 6,90 dd, 1H (Ar); 7,06-7,80 m, 11H (Ar); 10,27 s, 1H (NH); 10,84 d, 1H (NH).

Point de fusion : 173°C (polymorphisme).

Exemple 7 - Chlorhydrate du 4-amino [N-méthyl N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] biphényle :



Le composé 7 est obtenu à partir du (N-méthyl) 4-amino-p-biphényle (428 mg; 2,33 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,225 ml; 2,80 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (255 mg; 0,932 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (190 mg; 51%) qui conduit, après

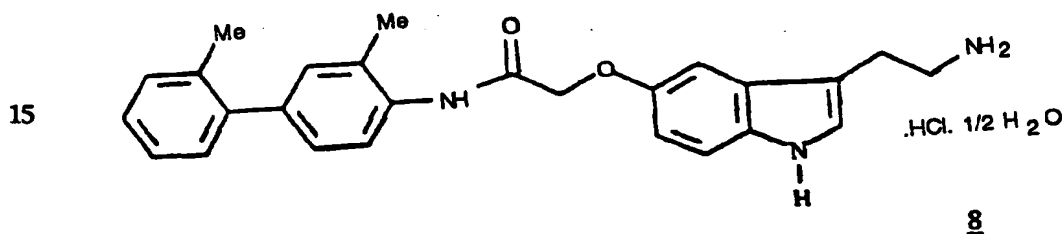
traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 7.

Analyse élémentaire ( $C_{25}H_{26}N_3O_2Cl$ ), % calculés : C 68,88; H 6,01; N 9,64; % trouvés : C 68,81; H 6,09; N 9,44.

- 5 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) : 3,02 m, 4H ( $CH_2$ ); 3,28 s, 3H (Me); 4,53 s, 2H ( $COCH_2O$ ); 6,63-7,79 m, 13 H (Ar); 8,08 s, 3H ( $NH_3^+$ ); 10,85 d, 1H (NH).

Point de fusion : 235°C (décomposition).

- 10 Exemple 8 - Chlorhydrate du 4-amino[N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] 3,2'-diméthyle biphenyle :



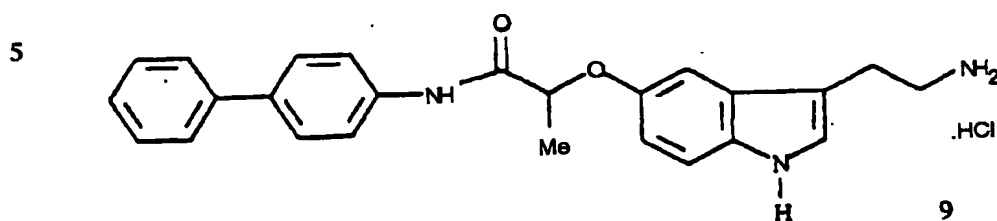
- 20 Le composé 8 est obtenu à partir du 3,2'-diméthyl 4-aminobiphenyle (633 mg; 3,20 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,310 ml; 3,84 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (345 mg; 1,28 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5, v/v). Le produit pur est isolé (166 mg; 33%) et conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate hémihydrate du composé 8.

- 25 Analyse élémentaire ( $C_{26}H_{29}N_3O_2,5Cl$ ), % calculés : C 68,03; H 6,36; N 9,15; % trouvés : C 69,04; H 6,45; N 8,94.

- 30 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) : 2,22 s, 3H (Me); 2,24 s, 3H (Me); 2,97-3,07 m, 4H ( $CH_2$ ); 4,76 s, 2H ( $COCH_2O$ ); 6,90 dd, 1H (Ar); 7,13-7,53 m, 10H (Ar); 7,96 s, 3H ( $NH_3^+$ ); 9,56 s, 1H (NH); 10,91 s, 1H (NH).

- 35 Point de fusion : 128°C.

**Exemple 9 - Chlorhydrate du 4-amino [N-(tryptamine 5-O-( $\alpha$ -méthyl-carboxyméthyl)] biphényle :**



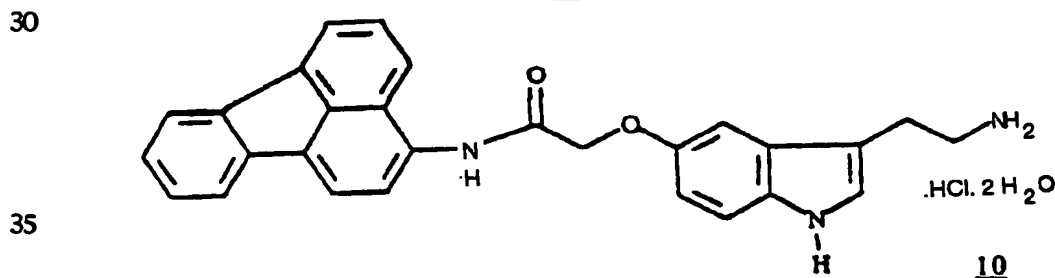
Le composé 9 est obtenu à partir du 4-aminobiphényle (1 g; 5,91 mmol), de chlorure d'  $\alpha$ -méthyl-chloroacétyle (0,68 ml; 7,09 mmol) et du tertbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (631 mg; 2,28 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:19:1, v/v). Le produit pur est isolé (451 mg; 50%) et conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 9.

Analyse élémentaire ( $C_{25}H_{26}N_3O_2Cl$ ), % calculés : C 68,88; H 6,01; N 9,64; % trouvés : C 68,50; H 6,07; N 9,24.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) : 1,56 d, 3H (Me); 2,98 s, 4H ( $CH_2$ ); 5,02 q, 1H (CO-CHMe-O); 6,35 dd, 1H (Ar); 7,19-7,82 m, 12 H (Ar); 8,02 s, 3H ( $NH_3^+$ ); 10,47 s, 1H (NH); 10,85 d, 1H (NH).

Point de fusion : 184°C.

**Exemple 10 - Chlorhydrate du 3-amino N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) fluoranthène :**



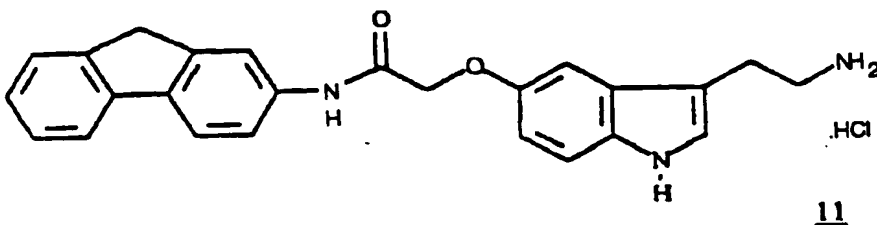
Le composé 10 est obtenu à partir du 3-aminofluoranthène (400 mg; 1,84 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,176 ml; 2,21 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (202 mg; 0,74 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:2, v/v). Le produit pur est isolé (224 mg; 70%) et conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 10.

Analyse élémentaire ( $C_{28}H_{26}N_3O_3Cl$ ), % calculés : C 66,46; H 5,58; N 8,30; % trouvés : C 66,70; H 5,04; N 8,10.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) : 3,02 s, 2H ( $CH_2$ ); 3,35 s, 2H ( $CH_2$ ); 4,94 s, 2H ( $CO-CH_2-O$ ); 6,97 dd, 1H (Ar); 7,23-8,16 m, 15 H (Ar+ $NH_3^+$ ); 10,44 s, 1H (NH); 10,91 d, 1H (NH).

Point de fusion : 187°C (décomposition).

Exemple 11 - Chlorhydrate du 2-amino N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) fluorène :



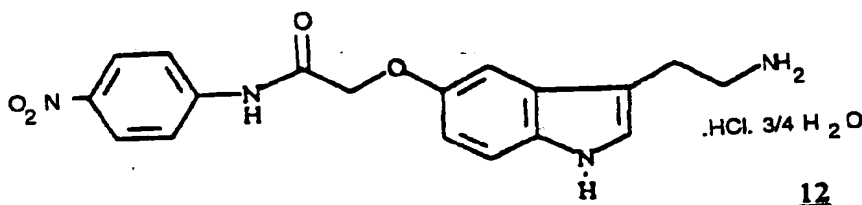
Le composé 11 est obtenu à partir du 2-aminofluorène (1 g; 5,52 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,53 ml; 6,6 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (610 mg; 2,2 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5, v/v). Le produit pur est isolé (560 mg; 64%) et conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 11.

Analyse élémentaire ( $C_{25}H_{24}N_3O_2Cl$ ), % calculés : C 69,20; H 5,57; N 9,68; % trouvés : C 69,31; H 5,63; N 9,59.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) : 3,00 m, 4 H ( $CH_2$ ); 3,91 s, 2H ( $ArCH_2Ar$ ); 4,74 s, 2H ( $CO-CH_2-O$ ); 6,90 dd, 1H (Ar); 7,20-8,02 m, 10 H (Ar); 10,28 s, 1H (NH); 10,86 s, 1H (NH).

Point de fusion : 168°C.

Exemple 12 - Chlorhydrate du 4-nitro N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline :



Le composé **12** est obtenu à partir de la 4-nitroaniline (1 g; 7,24 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,58 ml; 7,24 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine **1A** (800 mg; 2,90 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1.

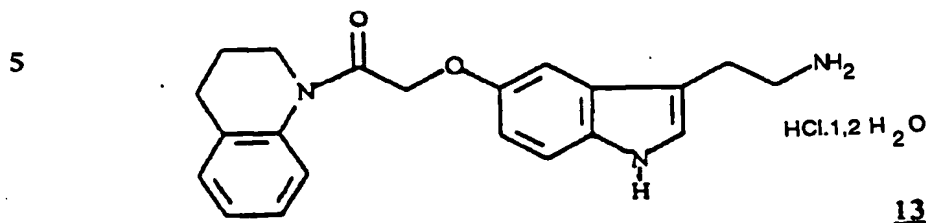
La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac (80:18:2; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune-orange (462 mg; 45%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé **12**.

Analyse élémentaire ( $C_{18}H_{19}N_4O_4Cl, 3/4 H_2O$ ), % calculés : C 53,47; H 5,11; N 13,86; % trouvés : C 54,26; H 5,11; N 13,42.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) : 2,91 m, 4H ( $CH_2$ ); 4,79 s, 2H ( $COCH_2O$ ); 6,86 dd, 1H (Ar); 7,17-7,31 m, 3H (Ar); 7,97 d, 2H (Ar); 8,22 d, 2H (Ar); 10,84 s, 1H (NH).

Point de fusion : 73°C (décomposition).

**Exemple 13 - Chlorhydrate de la N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) 1,2,3,4-tétrahydroquinoline :**



10

Le composé **13** est obtenu à partir de la 1,2,3,4-tétrahydroquinoline (0,94 ml; 7,51 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,60 ml; 7,51 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine **1A** (928 mg; 3,36 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple **1**.

La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (841 mg; 70 %) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé **13**.

Analyse élémentaire (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl 1.2 H<sub>2</sub>O), % calculés : C 61,89; H 6,53; N 10,31; % trouvés : C 61,60; H 6,21; N 10,03.

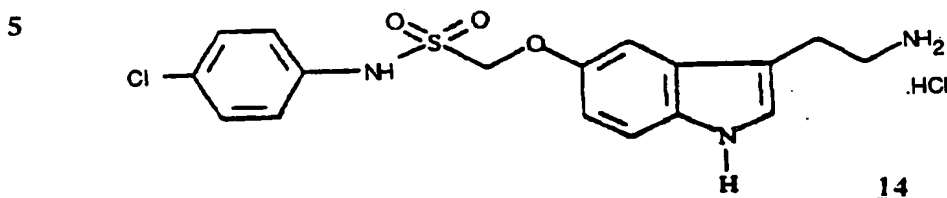
Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,91 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 2,66 t, 2H (CH<sub>2</sub>); 2,98 m, 4H (CH<sub>2</sub>); 3,78 t, 2H (CH<sub>2</sub>); 4,91 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O); 6,70 dd, 1H (Ar); 7,01-7,60 m, 7H (Ar); 8,06 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) 10,86 s, 1H (NH).

Point de fusion : 119-120°C.

30

35

Exemple 14 - Chlorhydrate du 4-chloro N-(tryptamine 5-O-méthylsulfonyl) aniline :

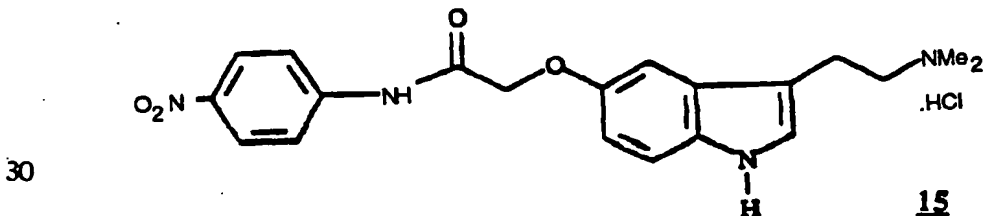


Le composé 14 est obtenu à partir du 4-chloroaniline (1 g; 7,84 mmol), de chlorure de chlorométhanesulfonyl (1,17 g; 7,84 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (866 mg; 3,13 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1.

La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:2; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (600 mg; 46%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 14.

Exemple 15 - Chlorhydrate du 4-nitro N-(N-diméthyltryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline :

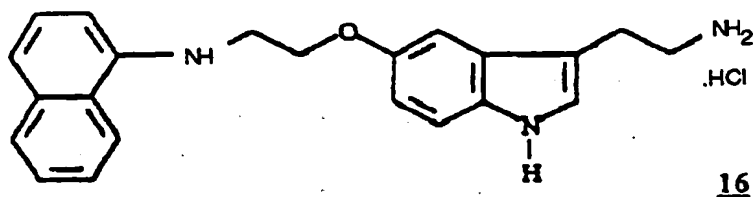
25



Le composé 12 est obtenu à partir de la 4-nitroaniline (200 mg; 1,45 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,12 ml; 1,45 mmol) et de bufoténine (118 mg; 0,58 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1.

La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85:14:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune-orange (137 mg; 62%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 15.

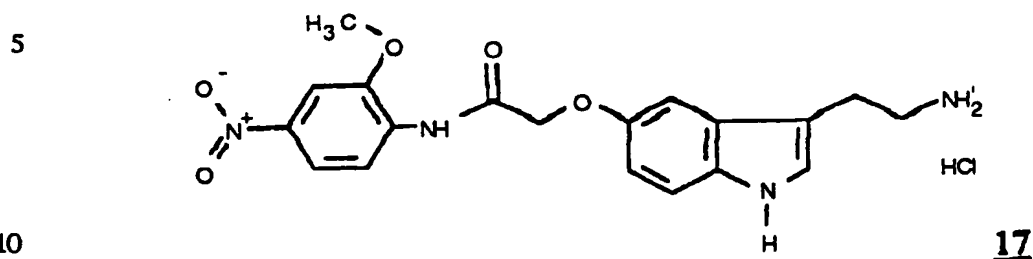
Exemple 16 - Chlorhydrate de la N-(tryptamine 5-O-éthyl) 1-naphtylamine :



Le composé 3 (200 mg; 0,55 mmol), en solution dans l'éther éthylique anhydre (5 ml), est traité par l'hydruure d'aluminium-lithium (62 mg; 1,65 mmol) à température ambiante. Après 6 heures d'agitation la réaction est stoppée par addition de sulfate de sodium humide, puis diluée à l'acétate d'éthyle, filtrée sur célite et évaporée à sec.

Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18:2; v/v). Le produit est obtenu sous forme de sirop incolore (154 mg; 81 %) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 16.

Exemple 17 - Chlorhydrate du 4-nitro 2-méthoxy N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline



Le composé 17 est obtenu à partir de la 2-méthoxy 4-nitro aniline (1,5 g; 8,92 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,71 ml; 8,92 mmol) et du tertbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (1,37 g; 4,95 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1.

La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de cristaux jaunes (600 mg; 32%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorohydrate du composé 17.

Analyse élémentaire (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Cl, 0,5 H<sub>2</sub>O), % calculés : C 53,09; H 5,16; N 13,03; Cl 8,25; % trouvés : C 53,86; H 5,16; N 12,61; Cl 8,36.

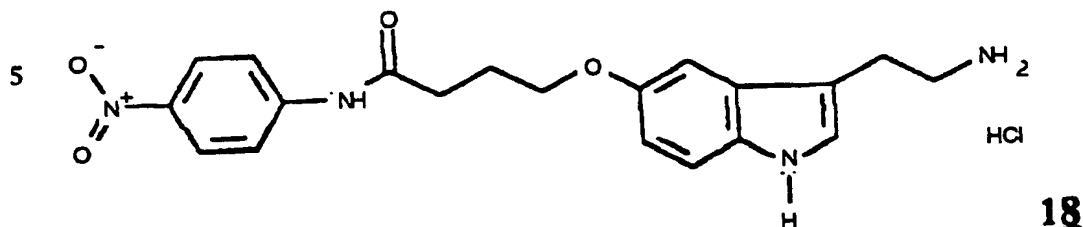
Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO-d<sub>6</sub>(ppm) :  
25 3,01 m, 4H (CH<sub>2</sub>); 4,03 s, 3H (MeO); 4,85 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O); 6,87 dd, 1H (Ar); 7,21-7,35 m, 3H (Ar); 7,84-7,97 m, 2H (Ar); 8,14 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 8,44-8,49 d, 1H (Ar); 9,55 s, 1H (NH); 10,97 d, 1H (NH).

Point de fusion : 175°C (décomposition).

30

35

**Exemple 18 - Chlorhydrate du 4-nitro N-(tryptamine 5-O-carboxypropyl) aniline;**



10 Le composé **18** est obtenu à partir de la 4-nitroaniline (1 g; 7,24 mmol), de chlorure de 4-bromobutyryle (0,84 ml; 7,24 mmol) et du terbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (800 mg; 2,90 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple **1**.

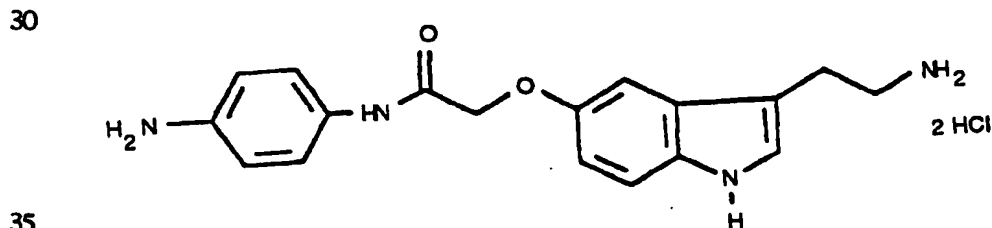
15 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de cristaux jaunes (388 mg; 35%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé **18**.

20 Analyse élémentaire ( $C_{20}H_{23}N_4O_4Cl$ , 0,5  $H_2O$ ), % calculés : C 56,14; H 5,65; N 13,09; Cl 8,25; % trouvés : C 56,16; H 5,55; Cl 12,89.

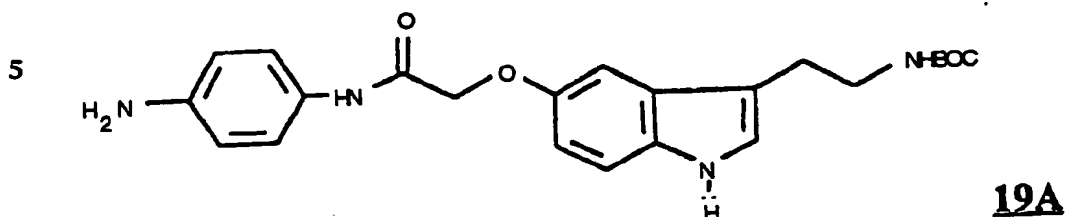
Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) : 2,08 m, 2H ( $CH_2$ ); 2,62 t, 2H ( $CH_2$ ); 3,01 s, 4H ( $CH_2$ ); 4,01 t, 2H ( $CH_2O$ ); 6,70 dd, 1H (Ar); 7,08-7,24 m, 3H (Ar); 7,87-8,20 m, 7H (Ar+ $NH_3^+$ ); 10,83 s, 1H (NH); 10,89 s, 1H (NH).

Point de fusion : 230°C (décomposition).

**Exemple 19 - Chlorhydrate du 4-amino N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline**



19A- 4-amino N-(terbutylcarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline



- 10 Le composé 19A est obtenu à partir de l'intermédiaire obtenu lors de la synthèse de l'exemple 12. Ainsi, le 4-nitro N-(terbutylcarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline (2 g; 4,4 mmol) en solution dans le méthanol (130 ml), est réduit par l'hydrogène (pression atmosphérique) en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon (5%).
- 15 Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est filtré sur célite; la célite est lavée alternativement par du méthanol puis au dichlorométhane.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/acétone (7:1; v/v). Le composé pur est isolé sous forme de mousse blanche (1,86 g; 99 %).

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO-d<sub>6</sub>(ppm) :  
1,39 s, 9H (tBu); 2,76 t, 2H (CH<sub>2</sub>); 3,19 m, 2H (CH<sub>2</sub>); 4,58 s, 2H; 4,92 s, 2H; 6,50 d, 2H (Ar); 6,90-7,31 m, 7H; 9,59 s, 1H (NH); 10,71 s, 1H (NH).

25 Exemple 19 - Chlorhydrate du 4-amino N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline

Le composé 19 (500 mg; 1,18 mmol) est préparé à partir du composé 19A selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1.

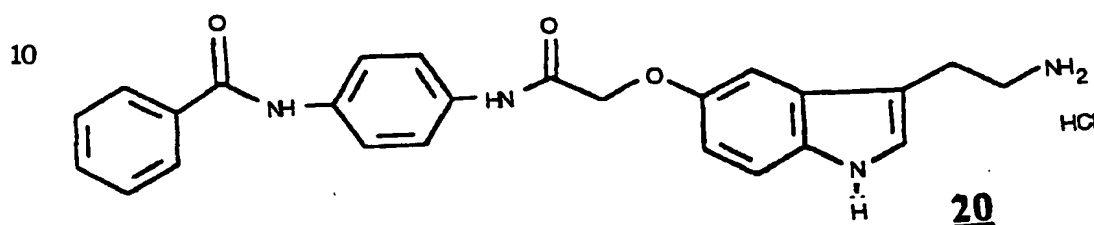
30 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85:14:1; v/v). Le produit est obtenu sous forme de poudre blanche (350 mg; 92%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate attendu.

35 Analyse élémentaire (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1,5 H<sub>2</sub>O), % calculés : C 50,95; H 5,94; N 13,20; Cl 16,71; % trouvés : C 50,96; H 5,63; N 12,88; Cl 16,53.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton. DMSO-d<sub>6</sub>(ppm) :  
2,99 s, 4H (CH<sub>2</sub>); 4,73 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O); 6,86 dd, 1H (Ar); 7,21-7,33 m, 5H (Ar);  
7,76 d, 2H (Ar); 8,06 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 10,13 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 10,45 s, 1H (NH); 10,89 s,  
1H (NH).

5 Point de fusion : 183°C.

Exemple 20 - Chlorhydrate de la 4-[N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] benzamide



Le produit 19A (560 mg; 1,32 mmol) en solution dans la pyridine (15 ml) est traité à 0°C par le chlorure de benzoyle (153 µl; 1,32 mmol). Après 3 heures d'agitation à température ambiante le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé successivement par une solution saturée de sulfate de cuivre, l'eau, et enfin par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Un solide beige clair est obtenu (648 mg; 93%). Ce composé est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 1.

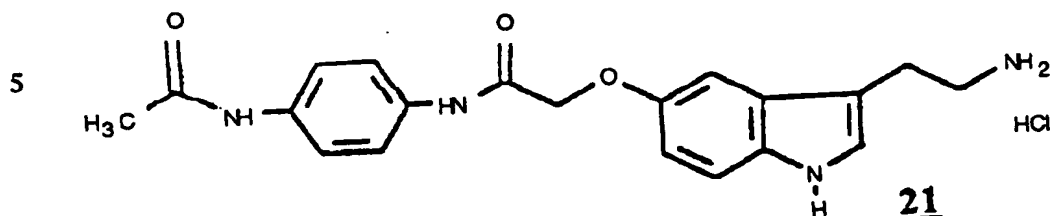
25 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:1,5; v/v). Le produit pur est isolé sous la forme d'un solide beige qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 20.

30 Analyse élémentaire (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl.H<sub>2</sub>O), % calculés : C 62,17; H 5,63; N 11,60; Cl 7,34; % trouvés : C 62,24; H 5,46; N 10,98; Cl 7,64.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton. DMSO-d<sub>6</sub>(ppm) :  
3,04 m, 4H (CH<sub>2</sub>); 4,69 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O); 6,93-7,93 m, 16H; 10,08 s, 1H (NH); 10,25 s, 1H (NH); 10,87 s, 1H (NH).

35 Point de fusion : 218°C.

**Exemple 21 - Chlorhydrate de la 4-[N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] acétamide**



10 Le composé **21** est obtenu à partir du composé **19A** (535 mg; 1,26 mmol) et d'anhydride acétique (210 µl; 2,20 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple **20**.

15 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5; v/v). Le produit pur est isolé sous forme d'un sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **21** (304 mg; 60 %).

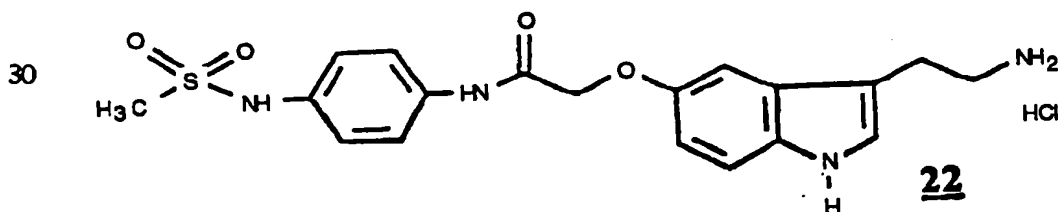
Analyse élémentaire (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl, 1,6 H<sub>2</sub>O + excès 0,4 HCl), % calculés : C 53,83; H 6,01; N 12,55; Cl 11,12; % trouvés : C 53,56; H 5,62; N 12,28; Cl 11,05.

20 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2,02 s, 3H (CH<sub>3</sub>); 2,99 s, 4H (CH<sub>2</sub>); 4,68 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O); 6,87 dd, 1H (Ar); 7,20-7,62 m, 7H (Ar); 8,02 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,98 s, 1H (NH); 10,12 s, 1H (NH); 10,88 s, 1H (NH).

Point de fusion : 157°C.

25

**Exemple 22 - Chlorhydrate de la 4-[N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] méthanesulfonamide**



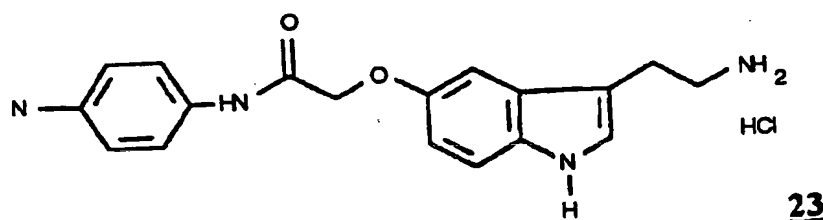
35

Le produit 22 est obtenu à partir du composé 19A (600 mg; 1,41 mmol) et de chlorure de méthanesulfonic (109  $\mu$ l; 1,41 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 20.

La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac (80:18,5:1,5; v/v). Le produit pur est isolé sous la forme d'un sirop jaune pâle qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 22 (430 mg; 70%).

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) :  
2,90 m, 7H ( $CH_3 + CH_2$ ); 4,67 s, 2H ( $COCH_2O$ ); 6,83 dd, 1H (Ar); 7,01-7,65 m, 7H (Ar); 8,03 s, 3H ( $NH_3^+$ ); 9,58 s, 1H (NH); 10,20 s, 1H (NH); 10,85 s, 1H (NH).

Exemple 23 - Chlorhydrate du 4-cyano N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline



Le composé 23 est obtenu à partir de la 4-cyano aniline (1 g; 8,46 mmol), de chlorure de chloroacétyl (0,67 ml; 8,46 mmol) et du tertbutylcarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (1,3 g; 4,70 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1.

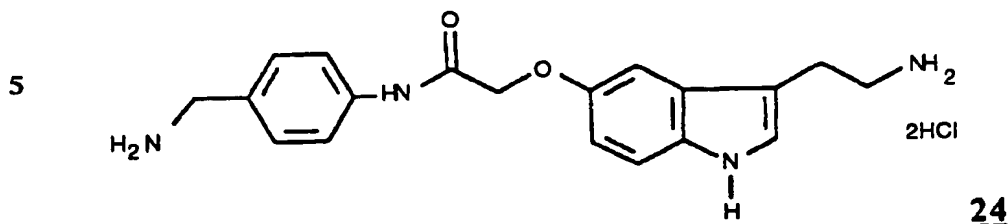
La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac (80:19:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop (1,13 g; 60%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate du composé 23.

Analyse élémentaire ( $C_{19}H_{19}N_4O_2Cl$ , 1  $H_2O$ ), % calculés : C 58,69; H 5,44; N 14,41; Cl 9,12; % trouvés : C 58,90; H 5,09; N 14,03; Cl 9,30.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$ (ppm) :  
2,96 s, 4H ( $CH_2$ ); 4,76 s, 2H ( $COCH_2O$ ); 6,83 dd, 1H (Ar); 7,19-7,29 m, 3H (Ar); 7,75-7,98 m, 7H (Ar+ $NH_3^+$ ); 10,74 s, 1H (NH); 10,86 s, 1H (NH).

Point de fusion : 161°C.

Exemple 24 - Chlorhydrate du 4-aminométhyl N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline



10 Le composé 24 est synthétisé à partir de l'intermédiaire obtenu lors de la synthèse de l'exemple 23. Ainsi, le 4-cyano N-(terbutylcarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline (3,01 g; 6,93 mmol) en solution dans le tétrahydrofuranne (100 ml) en présence d'ammoniaque (8,7 ml) est réduit par l'hydrogène (pression atmosphérique) en présence d'une

15 quantité catalytique de Nickel de Raney (2%). Après 7 heures d'agitation à température ambiante le milieu est filtré sur célite; celle-ci est lavée par du tétrahydrofuranne et le solvant est évaporé sous vide.

20 Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19,5:0,5; v/v). Le composé pur est isolé sous forme de poudre blanche (1,99 g; 66%).

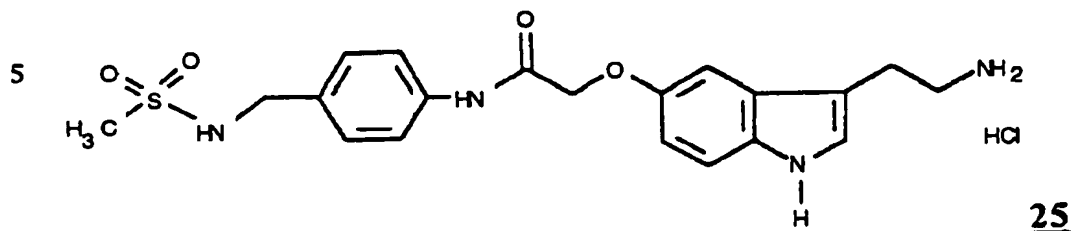
Le produit 24 est ensuite préparé à partir de cet intermédiaire selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1.

25 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85:14:1; v/v). Le produit est obtenu sous forme de sirop incolore (1,1 g; 71%) qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au chlorhydrate attendu.

30

35

Exemple 25 - Chlorhydrate du 4-(méthanesulfonamide-méthyl)  
N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline



10 Le produit 25 est obtenu à partir de l'intermédiaire 4-aminométhyl N-(terbutylcarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline obtenu lors de la synthèse de l'exemple 24 (600 mg; 1,37 mmol) et de chlorure de méthanesulfonic (104  $\mu$ l; 1,41 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 20.

15 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5; v/v). Le produit pur est isolé sous la forme d'un sirop jaune pâle qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 25 (248 mg; 41%).

## ETUDE D'AFFINITE POUR LES RECEPTEURS 5-HT<sub>1D</sub>

Cette étude est réalisée selon la technique décrite par Pauwels et al. (Biochem Pharmacol. 1993 sous presse).

5

### Préparation des membranes

Des cerveaux de mouton sont prélevés à l'abattoir local et transportés dans la glace. Les noyaux caudés sont prélevés, pesés et homogénéisés au Polytron pendant 20 sec (vitesse 6-7) dans 20 volumes de Tris-HCl 50 mM, pH 7,7. L'homogénat est centrifugé 10 mn à 48000 g avec une centrifugeuse L5 50E (Beckman).

Le culot repris par 20 volumes de Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 est placé dans un bain-marie à 37°C pendant 10 mn, puis recentrifugé 10 mn à 48000 g. Le culot alors obtenu est aussitôt congelé en fractions de 0,5 g de tissu.

15

### Affinités

Le culot est décongelé et homogénéisé au Dounce dans 80 volumes de Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 contenant 4 mM CaCl<sub>2</sub> 10 µM de pargyline et 0,1% d'acide ascorbique.

20

L'affinité est réalisée à 25°C en incubant pendant 30 mn :

- 0,1 ml de tampon ou 10 µM en concentration finale de sumatriptan pour obtenir le binding non spécifique,
- 0,8 ml de membrane,
- 0,1 ml de <sup>3</sup>H-5-HT (15 à 30 Ci/mM, New England Nuclear France).

25

L'incubation est terminée par la filtration rapide sur filtres GF/B et rinçage avec 3 fois 3 ml de tampon glacé, à l'aide d'un harvester de fabrication Brandel permettant de filtrer 48 échantillons. Les filtres sont introduits dans des fioles contenant 4 ml de liquide scintillant emulsifiant safe (Packard) et la radioactivité mesurée avec un compteur Tri-carb 4640 (Packard).

30

L'IC<sub>50</sub> (concentration qui inhibe de 50% l'affinité spécifique) est déterminée graphiquement.

Les affinités des différents produits faisant partie de cette invention pour les autres récepteurs ont été mesurées selon les techniques décrites dans les références suivantes :

\* 5-HT<sub>1A</sub> et B

- 5 Peroutka S.J. Pharmacological differentiation and characterization of 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1C</sub> binding sites in rat frontal cortex. J. Neurochem., 45, 529-540, 1986.

\* 5-HT<sub>1C</sub>

- 10 Pazos A., Hoyer D. and Palacios J.M. The Binding sites of serotonergic ligands to the porcine choroid plexus : characterization of a new type of serotonin recognition site. Eur. J. Pharmacol., 106, 539-546, 1985.

\* 5-HT<sub>2</sub>

- 15 Leysen J.E., Niemegeers C.J.E., Van Nueten J.M. and Laduron P.M. <sup>3</sup>H-ketanserine (R 41468), a selective <sup>3</sup>H ligand for serotonin 2 receptor binding sites. Mol. Pharmacol., 21, 301-330, 1982.

\* α<sub>1</sub>

Leslie Morrow A. and Creese I. Characterization of α<sub>1</sub>-adrenergic receptors subtypes in rat brain : a reevaluation of <sup>3</sup>H-WB4101 and <sup>3</sup>H-prazosin binding. Mol. Pharmacol. 29, 321-330, 1986.

- 20 \* α<sub>2</sub>

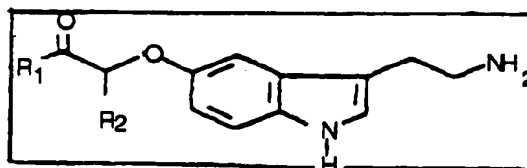
Mallard N.J., Tyacke R., Hudson A.L. and Nutt D.S. Comparative binding studies of <sup>3</sup>H-idazoxan and <sup>3</sup>H-RX821002 in the rat brain. Brit. J. Pharmacol. 102, 221P, 1991.

\* D<sub>2</sub>

- 25 Nisnik H.B., Grigoriadis D.E., Pri-Bar I., Buchman O. and Seeman P. Dopamine D<sub>2</sub> receptors selectively labeled by a benzamide neuroleptic : <sup>3</sup>H-YM-09159-2 Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 329,333-343, 1985.

Profil d'affinité des molécules illustrant la présente invention: ( $IC_{50} \times 10^{-9} M$ )

5



10

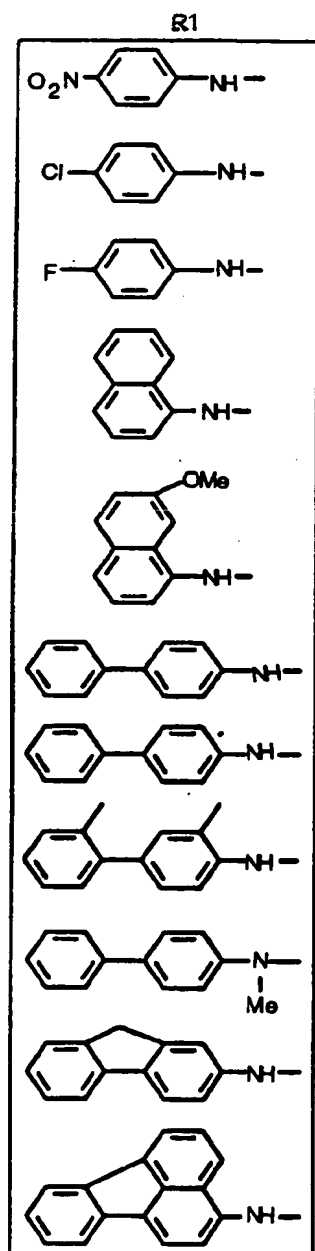
15

20

25

30

35



R2

5HT<sub>1D</sub>  
25HT<sub>1A</sub>  
21

H

3.6

55

H

7.7

44

H

6.2

40

H

20.5

13

H

21

390

Me

36

300

H

80

350

H

112

800

H

103

65

H

65

240

Les nouveaux composés indoliques dérivés d'arylamines faisant partie de cette invention sont des ligands ayant une affinité exceptionnelle pour les récepteurs 5 HT<sub>1D</sub> et apparentés comme le démontrent les exemples décrits ci-dessus. De nombreux composés, faisant  
5 partie intégrante de la présente invention, présentent en outre l'avantage d'être particulièrement sélectifs pour le récepteur 5 HT<sub>1D</sub> par rapport aux récepteurs 5 HT<sub>1A</sub>, 5 HT<sub>1C</sub>, 5 HT<sub>2</sub>,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2, D<sub>2</sub>. La sélectivité de certains composés de la présente invention et en particulier leur affinité préférentielle pour le récepteur 5 HT<sub>1D</sub> par rapport au récepteur 5 HT<sub>1A</sub>  
10 représente un avantage très important par rapport aux ligands du récepteur 5 HT<sub>1D</sub> connus jusqu'ici (cf. Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol 27, chapitre 3, p. 25; Academic Press, 1992).

En thérapeutique humaine, les composés de formule générale I selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et la  
15 prévention des désordres liés à la sérotonine au niveau du système nerveux central et du système vasculaire. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la prévention de la dépression, des désordres compulsifs obsessionnels, de la boulimie, de l'agressivité, de l'alcoolisme, du tabagisme, de l'hypertension, de la nausée, du dysfonctionnement  
20 sexuel, du comportement asocial, de la schizophrénie, de l'anxiété, de la migraine, de la maladie d'Alzheimer et des troubles de la mémoire.

La présente invention concerne également les médicaments constitués par au moins un composé de formule I à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit  
25 pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon  
30 l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre de substances autres que des diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.  
35

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solution aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour, de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1mg à 50mg.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des

compositions selon l'invention (dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule I selon la présente invention.

### Comprimés

- 5 On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

#### A - Par compression directe

10	mg pour un comprimé
composant actif (exemple 2)	10,0
cellulose microcristalline B.P.C.	89,5
stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
	100,0

- 15 On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu$ m de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

#### 20 B - Granulation au mouillé

	mg pour un comprimé
composant actif (exemple 1)	10,0
lactose Codex	74,5
amidon Codex	10,0
25 amidon de maïs pré-gélatinisé Codex	5,0
stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
Poids à la compression	100,0

- 30 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu$ m et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulé, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulé lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières
- 35 filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

Capsules

	mg pour une capsule
composant actif (exemple 2)	10,0
* amidon 1500	89,5
5 stéarate de magnésium Codex	0,5
Poids de remplissage	100,0
* une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd., Orpington, Kent, Royaume Uni.	

- 10 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu$ m et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n° 2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

15 Sirop

	mg par dose de 5 ml
composant actif (exemple 12)	10,0
saccharose Codex	2750,0
glycérine Codex	500,0
20 tampon )	
arôme )	
colorant )	q.s.
préservateur )	
eau distillée	5,0

- 25 On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

30 Suppositoires

composant actif (exemple 3)	10,0 mg
* Witepsol H15 complément à	1,0 g
* marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.	

- 35 On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

Liquide pour administration par injection intraveineuse

	g/l
composant actif	2,0
eau pour injection Codex complément à	1000,0

- 5 On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on
- 10 scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

15 Cartouches pour inhalation

	g/cartouche
composant actif micronisé	1,0
lactose Codex	39,0

- 20 Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n° 3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

25 Aérosol sous pression à valve doseuse

	mg/dose	pour 1 boîte
composant actif micronisé	0,500	120 mg
acide oléique Codex	0,050	12 mg
trichlorofluorométhane pour usage		
30 pharmaceutique	22,25	5,34 g
dichlorodifluorométhane pour usage		
pharmaceutique	60,90	14,62 g

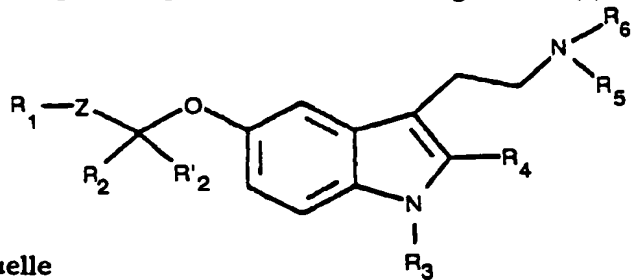
- 35 Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit

- dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée dans des boîtes aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension; le
- 5 dichlorodifluorométhane est introduit dans les boîtes par injection au travers des valves.

REVENDICATIONS

## 1. Composés répondant à la formule générale (I)

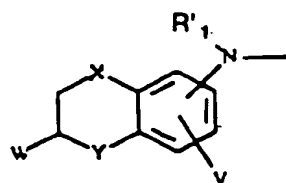
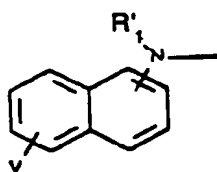
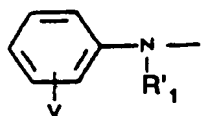
5



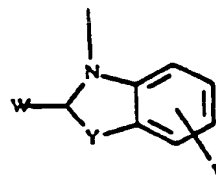
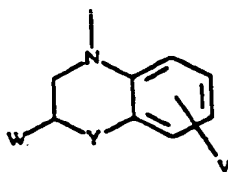
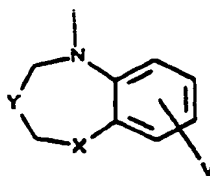
10 dans laquelle

 $R_1$  représente un radical arylamine de formule :

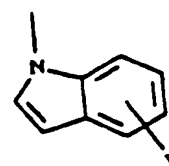
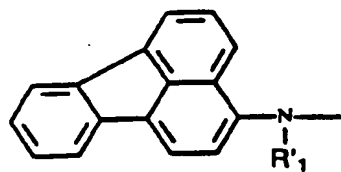
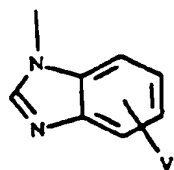
15



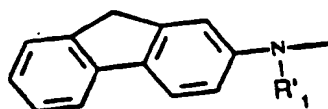
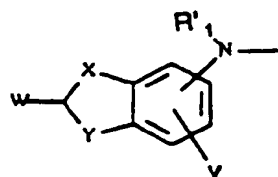
20



25



30



35

dans lesquelles :

- $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire, un radical phényle ou benzyle, ou un radical acyle ( $COR^{*1}$ ) dans lequel  $R^{*1}$  est un radical alkyl ramifié ou linéaire, un radical phényle ou benzyle
- 5  $V$  représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, pouvant être en diverses positions sur le noyau aromatique auquel ils sont attachés tel qu'un hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire, (éventuellement substitué par  $OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{*1}$ ,  $SR^{*1}$ ,  $OR^{*1}$ ,  $COR^{*1}$ ,  $NHCOR^{*1}$ ,  $NHSO_2R^{*1}$ ), un radical phényle (pouvant lui-même être diversement substitué), benzyle, cycloalkyle, un halogène ( $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  ou  $I$ ), un nitrile ( $CN$ ), un nitro ( $NO_2$ ), un hydroxyle ( $OH$ ), un éther ( $OR^{*1}$ ), un acyle ( $COR^{*1}$ ), un thioalkyle ( $SR^{*1}$ ), une amine ( $NH_2$  ou  $NHR^{*1}$ ) une amide ( $NHCOR^{*1}$ ), une sulfonamide ( $NHSO_2R^{*1}$ ) ou un hétérocycle tel qu'un imidazole, triazole, thiazole, pyrrole, furanne ou thiophène.  $R^{*1}$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical phényle (pouvant lui-même être diversement substitué), benzyle ou cycloalkyle.
- 15  $X$  et  $Y$  représentent indépendamment un groupement méthylène ( $CH_2$ ), un résidu aminé ( $NR^{*1}$ ), un oxygène ( $O$ ) ou un soufre ( $S$ ).
- 20  $W$  représente un radical alkyle ramifié ou linéaire éventuellement substitué par un groupement alcool, alcoxy, thiol, alkylthio ou amine, un radical phényle, benzyle ou cycloalkyle.
- $Z$  représente  $C=O$ ,  $SO_2$ ,  $(CH_2)_n$ ,  $CO(CH_2)_n$  ou  $SO_2(CH_2)_n$ , dans lesquels  $n$  est un nombre entier compris entre 1 et 5.
- 25  $R_2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical phényle, benzyle, cycloalkyle, pyrrole, furane, pyridinyle, thiophényle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkylthio.
- 30  $R'_2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical phényle.
- $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical benzyle ou phénéthyle.
- $R_4$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de fluor ou de brome ou

un radical alkyle linéaire ou ramifié.

$R_5$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical benzyle ou phénéthyle.

$R_6$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical acyle ( $COR_7$ ), acyloxy ( $CO_2R_7$ ) ou acylamino ( $CONHR_7$ ) dans lesquels  $R_7$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, ou un radical phényle diversement substitué.

Leurs sels, solvats et bioprécurseurs acceptables thérapeutiquement, les composés de formule (I) contenant un ou plusieurs centres asymétriques pouvant en outre se présenter sous la forme de mélanges racémiques ou d'énantiomères purs.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_1$  représente un groupe aryle tel qu'un phényle ou un naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, acyle, alcoxy, alkylthio ou nitro.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_1$  représente un phényle éventuellement substitué par un aryle (tel qu'un phényle) ou un hétérocycle tel qu'un imidazole, un triazole, thiazole, pyrrole, furane ou thiophène.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $Z$  représente CO.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $Z$  représente  $SO_2$ .

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $Z$  représente  $(CH_2)_n$  dans lequel  $n$  est compris entre 1 et 5.

7. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_2$  et  $R'_2$  représentent un hydrogène.

8. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un hydrogène.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un méthyle.

10. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R'_1$  représente un hydrogène.

11. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_3$  représente un hydrogène.
12. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_4$  représente un hydrogène.
- 5 13. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_5$  et  $R_6$  représentent un hydrogène.
14. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_5$  est un radical alkyle, linéaire ou ramifié.
- 15 15. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_5$  et  $R_6$  représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié.
16. Composés selon l'une des revendications 1 à 15, à l'état de sel acceptable pour l'usage thérapeutique caractérisés en ce que ces sels sont des chlorhydrates, des bromhydrates, des sulfates, des fumarates ou des maléates.
- 15 17. Composés selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés suivants :
- chlorhydrate du 4-chloro N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline
  - chlorhydrate du 4-fluoro N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) aniline
  - chlorhydrate de la N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) 1-naphtylamine
  - 20 - chlorhydrate de la 7-méthoxy N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) 1-naphtylamine
  - chlorhydrate du 4-amino [N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] biphényle
  - chlorhydrate du 4-amino [N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] 4'-méthyle biphényle
  - 25 - chlorhydrate du 4-amino [N-méthyl N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] biphényle
  - chlorhydrate du 4-amino[N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)] 3,2'-diméthyle biphényle
  - 30 - chlorhydrate du 4-amino [N-(tryptamine 5-O-( $\alpha$ -méthyl-carboxyméthyl)] biphényle
  - chlorhydrate du 3-amino N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) fluoranthène
  - chlorhydrate du 2-amino N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) fluorène
  - 35 - chlorhydrate du 4-nitro N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)-aniline
  - chlorhydrate de la N-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) 1,2,3,4-

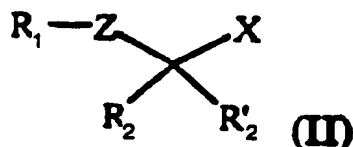
tétrahydroquinoline

- chlorhydrate du 4-chloro N-(tryptamine 5-O-méthylsulfonyl) aniline  
 - chlorhydrate du 4-nitro N-(N-diméthyltryptamine 5-O-carboxyméthyl)  
 aniline

5 - chlorhydrate de la N-(tryptamine 5-O-éthyl) 1-naphtylamine

18. Procédé de préparation des composés de formule générale (I)  
 selon la revendication 1 ou de leurs sels, solvats ou bioprécurseurs  
 acceptables pour l'usage thérapeutique, caractérisé en ce que l'on fait  
 réagir un composé de formule générale (II)

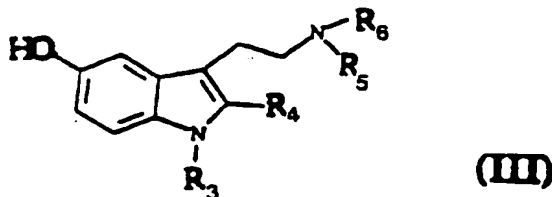
10



15

dans laquelle  $R_1$ , Z et  $R'_2$  ont les significations indiquées en référence à la  
 formule générale (I) et où X est défini comme un groupe partant tel qu'un  
 halogène (brome, iode ou chlore), un O-mésylate, un O-tosylate ou un O-  
 triflate, avec un dérivé de la sérotonine de formule générale (III)

20

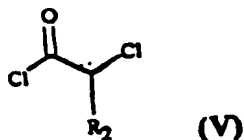


25

dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ont la signification indiquée en référence à  
 la formule générale (I).

19. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans  
 laquelle Z représente CO et  $R'_2$  représente un hydrogène, caractérisé en ce  
 que l'on fait réagir un composé de formule générale (V)

30



35

dans laquelle  $R_2$  a la signification indiquée en référence à la formule générale (I) avec, tout d'abord, un dérivé de formule générale (IV)

### **$R_1 - H$**

5

### **(IV)**

dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment, puis avec un dérivé de formule générale (III) dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme dans la formule générale (I).

10 20. Procédé selon l'une des revendications 18 et 19, caractérisé en ce que l'on convertit un composé de formule générale (I) ou un sel ou dérivé protégé d'un tel composé en un autre composé de formule générale (I) et/ou l'on convertit un composé de formule générale (I) ou un sel d'un tel composé en un sel, solvat ou bioprécurseur acceptable pour l'usage  
15 pharmaceutique.

21. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 17 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des désordres liés à la sérotonine, à la dépression,  
20 aux désordres compulsifs obsessionnels, à l'anxiété, à la schizophrénie, à l'agressivité et/ou l'alcoolisme et/ou le comportement associatif, à la migraine ou autres désordres vasospasmodiques, aux désordres alimentaires tels que la boulimie et l'anorexie, aux dysfonctionnements sexuels.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 94/00788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D209/16 A61K31/40 C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB,A,2 191 488 (GLAXO GROUP LTD.) 16 December 1987 see claims	1,21
X	GB,A,2 168 347 (GLAXO GROUP LTD.) 18 June 1986 see claims	1,21
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.36, no.11, 28 May 1993, WASHINGTON US pages 1529 - 1538 L. J. STREET ET AL. 'Synthesis and serotonergic activity of 5-(oxadiazol)tryptamines : potent agonists for 5-HT1D receptors' * page 1529, 1534 *	1,21
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 1994

Date of mailing of the international search report

4. 10. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 94/00788

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB,A,2 185 020 (GLAXO GROUP LTD.) 8 July 1987 see claims	1,21
A	WO,A,92 14708 (GLAXO GROUP LTD.) 3 September 1992 see claims	1,21

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

information on patent family members

International application No.

PCT/FR 94/00788

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A-2191488	16-12-87	AU-A- 7418887	17-12-87
		BE-A- 1000338	25-10-88
		CH-A- 673841	12-04-90
		DE-A- 3719699	17-12-87
		FR-A- 2600061	18-12-87
		JP-A- 63022068	29-01-88
		NL-A- 8701372	04-01-88
-----			
GB-A-2168347	18-06-86	AU-B- 579687	01-12-88
		AU-A- 5115185	19-06-86
		CH-A- 667454	14-10-88
		DE-A- 3543982	19-06-86
		FR-A, B 2574793	20-06-86
		JP-A- 61151172	09-07-86
		NL-A- 8503424	01-07-86
SE-A- 8505887	14-06-86		
-----			
GB-A-2185020	08-07-87	AU-B- 597325	31-05-90
		AU-A- 6742087	09-07-87
		BE-A- 1000071	02-02-88
		CH-A- 672637	15-12-89
		EP-A- 0240096	07-10-87
		FR-A- 2595351	11-09-87
		JP-A- 62228056	06-10-87
		LU-A- 86732	02-02-88
		NL-A- 8700026	03-08-87
US-A- 4855314	08-08-89		
-----			
WO-A-9214708	03-09-92	AU-A- 1256792	15-09-92
		EP-A- 0500086	26-08-92
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No.  
PCT/FR 94/00788

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6 C07D209/16 A61K31/40 C07D401/12		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GB,A,2 191 488 (GLAXO GROUP LTD.) 16 Décembre 1987 voir revendications ---	1,21
X	GB,A,2 168 347 (GLAXO GROUP LTD.) 18 Juin 1986 voir revendications ---	1,21
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.36, no.11, 28 Mai 1993, WASHINGTON US pages 1529 - 1538 L. J. STREET ET AL. 'Synthesis and serotonergic activity of 5-(oxadiazol)tryptamines : potent agonists for 5-HT1D receptors' * page 1529, 1534 * ---	1,21
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
<b>* Catégories spéciales de documents cités:</b> <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p><b>"A"</b> document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p><b>"E"</b> document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p><b>"L"</b> document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p><b>"O"</b> document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p><b>"P"</b> document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p><b>"T"</b> document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p><b>"X"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p><b>"Y"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p><b>"Z"</b> document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">23 Septembre 1994</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">- 4. 10 94</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Van Bijlen, H</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No.  
PCT/FR 94/00788

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GB,A,2 185 020 (GLAXO GROUP LTD.) 8 Juillet 1987 voir revendications ---	1,21
A	WO,A,92 14708 (GLAXO GROUP LTD.) 3 Septembre 1992 voir revendications -----	1,21

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No.

PCT/FR 94/00788

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets(s)		Date de publication
GB-A-2191488	16-12-87	AU-A-	7418887	17-12-87
		BE-A-	1000338	25-10-88
		CH-A-	673841	12-04-90
		DE-A-	3719699	17-12-87
		FR-A-	2600061	18-12-87
		JP-A-	63022068	29-01-88
		NL-A-	8701372	04-01-88
GB-A-2168347	18-06-86	AU-B-	579687	01-12-88
		AU-A-	5115185	19-06-86
		CH-A-	667454	14-10-88
		DE-A-	3543982	19-06-86
		FR-A, B	2574793	20-06-86
		JP-A-	61151172	09-07-86
		NL-A-	8503424	01-07-86
GB-A-2185020	08-07-87	SE-A-	8505887	14-06-86
		AU-B-	597325	31-05-90
		AU-A-	6742087	09-07-87
		BE-A-	1000071	02-02-88
		CH-A-	672637	15-12-89
		EP-A-	0240096	07-10-87
		FR-A-	2595351	11-09-87
		JP-A-	62228056	06-10-87
		LU-A-	86732	02-02-88
		NL-A-	8700026	03-08-87
WO-A-9214708	03-09-92	US-A-	4855314	08-08-89
		AU-A-	1256792	15-09-92
		EP-A-	0500086	26-08-92